

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Grossfolliculäres Lymphoblastom Brill-Symmers

mit Übergang in generalisierte Retothelsarkomatose,
kombiniert mit Tuberkulose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

FLORIN ENDERLIN

von Chur und Maienfeld GR und Basel

1953

Basel 1961

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

Grossfolliculäres Lymphoblastom Brill-Symmers

mit Übergang in generalisierte Retothelsarkomatose,
kombiniert mit Tuberkulose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

FLORIN ENDERLIN

von Chur und Maienfeld GR und Basel

Basel 1961

VERLAG P. G. KELLER - WINTERTHUR

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. A. Werthemann.

Tag der Promotion: 10. Juli 1953.



Einleitung

Erkrankungen des lymphoretikulären Gewebes unter dem Bild einer Systemaffektion sind keine Seltenheit, bieten aber pathologisch-anatomisch verschiedene morphologische Aspekte. Ausgesprochen blastomatöse Retikulosen (74) vermitteln den Eindruck einer schrankenlosen Wucherung des retikulohistiocytären Zellensystems; die generalisierte Ausbreitung im befallenen Organismus betont ihren Systemcharakter.

Eine besondere Form blastomatöser Retikulose stellt das gross-follikuläre Lymphoblastom (Brill-Symmers'sche Krankheit) dar. Seine Einordnung in den Kreis lymphoretikulärer Krankheiten kann zur Zeit nicht abschliessend vollzogen werden, weil noch zahlreiche Fragen abklärender Forschung bedürfen. Divergierende Auffassungen sind vor allem von pathologischer Seite vertreten worden hinsichtlich des bösartigen Ausgangs unter verschiedenen histologischen Bildern. Ätiologie und Pathogenese der Brill-Symmers'schen Krankheit sind noch ungeklärt. Vermutungen in dieser Hinsicht berühren nicht nur das grossfollikuläre Lymphoblastom (gL), sondern stellen ganz allgemein das Problem der Ursache und Entstehung von Retikulosen zur Diskussion. Derartige Gedanken sind im Sinne einer Arbeits-hypothese wohl zu würdigen, haben aber vielfach spekulativen Charakter. Auf dem Gebiet der Retikulosen sind viele Probleme noch umstritten; sie werden, wie Roulet glaubt, sicher dereinst auf Grund systematischer, histochemisch gerichteter Untersuchungen gelöst. Dann wird aber auch, so vermuten Rotter und Büngeler (72), der Begriff der „Retikulose“ als umschriebenes Krankheitsbild verschwinden und lediglich im Rahmen der allgemeinen Pathologie als Reaktion des retikulohistiocytären Systems abzuhandeln sein (32). Vorerst müssen wir durch genaue Beschreibung einzelner Fälle versuchen, Einblick in das Gebiet der Retikulosen zu gewinnen, ohne damit die Vorstellung eines speziellen Krankheitsbildes zu verbinden.

Das gL ist 1925 von Brill, Baehr und Rosenthal (16) als eigenartiges Krankheitsbild umrissen worden, das sich klinisch durch langesames, schmerzloses Wachstum verschiedener Lymphknotengruppen auszeichnete, ferner durch Splenomegalie bei normalem Blutbefund und durch hochgradige Strahlensensibilität. Sie hatten es anfänglich

als gutartig aufgefasst, sprachen aber wenige Jahre später von maligner Hyperplasie. Das entscheidende Merkmal der Erkrankung ist nicht im klinischen Bereich, sondern histologisch gegeben. Die Diagnose stützt sich auf eine starke Vermehrung und groteske Vergrößerung der Follikel in Lymphknoten und Milz. Das Schwergewicht der Beurteilung liegt somit auf histopathologischem Gebiet. Dieser Umstand erschwerte die Abklärung des gL ausserordentlich, denn die verschiedenen Zellen und die Funktion der Lymphfollikel waren damals Gegenstand geteilter Meinungen. Hinzu kam, dass das charakteristische Bild, dem weiteren klinischen Verlauf entsprechend, in der Folge morphologische Veränderungen aufwies, die mit dem ursprünglichen Aspekt nichts mehr gemein hatten und offensichtlich nur als Entartungen in Richtung eines polymorphzelligen Sarkoms und einer Lymphogranulomatose gedeutet werden konnten. Selbst das unauffällige Blutbild zeigte gelegentlich einen unerklärlichen Wechsel, denn mehrere Kranke kamen unter den Zeichen einer lymphatischen Leukämie ad exitum.

Noch ein anderes Faktum erschwerte Beurteilung und Abgrenzung der Brill-Symmers'schen Krankheit. Es lagen nämlich histologische Beobachtungen vor, welche in Lymphknoten anscheinend das Bild eines gL ergeben hatten. Diese Lymphdrüsen stammten jedoch von Patienten, bei denen verschiedene Diagnosen gestellt worden waren. Bei manchen fanden sich keine Anhaltspunkte für eine Erkrankung des lymphoretikulären Systems. Saxen (77) stellte 15 derartige Fälle zusammen; die Grundkrankheit bestand je fünfmal in Carcinom und Lymphogranulomatose, je einmal in Ulcus duodeni, Dermatitis herpetiformis, chronischer Polyarthrit, Lymphosarkom und lymphatischer Leukämie. Diese Tatsache zeigt jedenfalls, dass die Diagnose gL nicht nur auf Grund einer Vergrößerung und Vermehrung der Follikel gestellt werden darf (14).

Obendrein vermutet Bilger (14), die Arbeiten von Symmers (86) hätten den Eindruck erweckt, dass auch sekundär-reaktive Follikelhyperplasien zum Krankheitsbild des gL gehören. Symmers (86) hatte nämlich schon 1938 Fälle von gL mit generalisierten Hauterscheinungen beschrieben und 10 Jahre später erneut auf solche Beziehungen hingewiesen. Auch Combes und Bluefarb (21) setzten ähnliche Beobachtungen von grossfollikulärer Hyperplasie im Zusammenhang mit schweren Hauteruptionen der Brill-Symmers'schen Krankheit gleich. Es bedeutete deshalb einen wesentlichen Fortschritt,

als Baggenstoss und Heck (8) entzündliche Hyperplasie und gL im histologischen Schnitt eines Lymphknotens voneinander trennten. Eine weitere Klärung in dieser Richtung brachte vor einigen Jahren die Herausstellung der lipo-melanotischen Lymphadenitis als besondere Krankheit. Dazu gehören wahrscheinlich alle früher beschriebenen Fälle von gL mit chronischen Dermatopathien. Nur die Mitteilung von Törnquist (90) stellt eine sichere Beobachtung mit schweren Hauterscheinungen dar.

Zahlreiche kasuistische Mitteilungen und einzelne zusammenfassende Übersichten (14, 53, 94) haben in den vergangenen zehn Jahren unsere Kenntnisse über die Brill-Symmers'sche Krankheit vertieft. Diesen Arbeiten lässt sich der gemeinsame Zug entnehmen, dass das gL als Krankheitseinheit anerkannt ist, etwa in einer Häufigkeit von 5-10 % aller malignen Lymphome auftritt (14), einen symptomarmen, mittleren Verlauf von fünf bis zehn Jahren aufweist und als maligne, megafollikuläre Retikuloze stets als Sarkom bzw. Sarkomatose endet.

Eigene Beobachtung

K. Guido, 22jähriger Maler (Auszug aus der Krankengeschichte, Medizinische Universitätsklinik Basel [Prof. H. Staub]).

Keine familiäre Belastung. Seit frühester Kindheit „Schwellungen“ der Halslymphdrüsen, Nachtschweiss, Husten, Bauchschmerzen. 1938 Kinderspital wegen postanginöser Glomerulonephritis und abszedierender Lymphadenitis colli. In beiden Kieferwinkeln derbe, nicht fluktuierende Drüsenpakete. Inguinale Lymphknoten klein, Blutbild normal. 1939 Parotitis, ausgedehnte Drüsenschwellungen im Halsbereich. 1942 erneut stark vergrösserte Lymphknoten an Hals, Nacken und supraclaviculär, verschieblich und gut abgrenzbar. Ähnliche Drüsenpakete inguinal, axillär und cubital. Leber und Milz Rippenbogen je um 1 Querfinger überragend. Scarlatiniformes, generalisiertes Exanthem, Pruritus, Temperatur 38—39 ° C. Mantoux 1 : 1000 negativ. Diagnose trotz atypischem Blutbild: Pfeiffer'sches Drüsengfieber; Reaktion von Paul-Bunnell nicht durchgeführt. 2 Wochen später Lymphknoten verkleinert; Leber und Milz normal gross. 1943 rezidivierende Lymphknotenvergrösserungen inguinal und in beiden Kieferwinkeln. 1944 wegen beginnender Nephrose Tonsillektomie. Histologie: chronische, vernarbende Tonsillitis und Peritonsillitis, Hyperplasie des lymphatischen Apparates, unauffällige Reaktionszentren. Einige Monate später Kinderspital wegen chronischer Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag; ausgeprägte Lymphomata colli, Diarrhöen, vergrösserte Hili; Mantoux 1 : 100 negativ.

In den folgenden 5 Jahren immer wieder Vergrösserung von Lymphknotengruppen am Kieferwinkel, axillär und inguinal. 1949 nussgrosse Lymphknoten an Hals und Kieferwinkel, nuchal und inguinal, Milz palpabel, Knochenmark unauffällig, leichte Lymphocytose; seit Wochen Diarrhöen; Mantoux 1 : 100 negativ. Abklärung der chronischen, lymphatischen Hyperplasie durch Probeexcision. Histologie: Halslymphknoten (EN 4469/49); groteske Überreibung der Lymphknotenstruktur durch auffallend grosse und dicht gelagerte, zellreiche Reaktionszentren. Form wechselnd, mehrheitlich rund oder oval; Riesenfollikel erscheinen als helle Zentren. Eine schmale Zone dicht gelagerter Lymphocyten umsäumt bei der Mehrzahl der Follikel nur etwa $\frac{2}{3}$ ihres Umfanges; im übrigen Gebiet liegen die Zellen viel lockerer. Sinus weit, Endothelien gesteigert desquamiert. Lymphatisches Grundgewebe allgemein aufgelockert, nur im Bereich sehr dicht gelagerter Riesenfollikel komprimiert; Kapsel nicht durchwachsen. Zellen in den Follikeln meist gross und bläschenförmig, Zellkern locker strukturiert. Retikuläre Elemente sind häufig atypisch, zeigen zahlreiche Mitosen und pyknotische Kerne. Ausserdem finden sich kleine, lymphoide Elemente und nicht selten Russelsche Körperchen. Nicht alle Follikel sind gegen das lymphatische Grundgewebe scharf abgesetzt; hin und wieder verliert sich

der Lymphocytensaum unmerklich in der Umgebung, und die retikulären Elemente in den Reaktionszentren lassen sich durch diese Lücken kontinuierlich in das Grundgewebe hinein verfolgen. Diagnose: Grossfollikuläres Lymphoblastom (Abb. 1).

Gutes Ansprechen der vergrösserten Lymphdrüsen auf Röntgenbestrahlungen; rezidivierende Lymphome treten auch in den nächsten 2 Jahren auf, verschwinden aber durch Röntgentherapie stets schlagartig; Allgemeinzustand gut. Ende 1950 reagieren die Drüsenpakete weniger stark auf Bestrahlung. Im Juli 1951 tritt ein kirschgrosser, fluktuierender Knoten über dem linken os frontale in Erscheinung; er wird excidiert, und die Untersuchung ergibt einen überraschenden Befund (EN 6011/51): das Tumormaterial erweist sich als entzündliches Granulationsgewebe mit ausgedehnten Nekrosen, zahlreichen Epitheloidzellen und Riesenzellen vom Langhanschen Typus. In den Granulationen finden sich ausser Kapillaren vielfach polynucleäre Elemente sowie Lymphocyten und Plasmazellen. Derbfaseriges Bindegewebe bildet eine Art Tumorkapsel; das peripher anschliessende Granulationsgewebe weist Blutungen auf. Eine echte Geschwulst lässt sich ausschliessen; spezifische Färbungen auf Tuberkelbazillen sind negativ. Diagnose: Entzündliches Granulationsgewebe von epitheloidzelligem Charakter mit Langhans'schen Riesenzellen; Verdacht auf Tuberkulose oder Lues. Im Anschluss an die Biopsie hartnäckige Trigeminesschmerzen. Ophthalmoneurologische Untersuchung ohne pathologischen Befund; Luesreaktionen negativ; Blutsenkung 115/122 mm n. W. In den folgenden Wochen ständige Verschlechterung des Allgemeinzustandes und rapider Gewichtssturz. Fieberschübe; Durchfälle, Bauchschmerzen und Blähungen; Beinödeme und Reizhusten mit Auswurf zwingen den Patienten zu Bett. Dramatische Steigerung der Stauungssymptome infolge Herzinsuffizienz führt am 8. November 1951 zur Hospitalisation.

Befunde beim Spitaleintritt: kachektischer, blasser Patient; Blutungen am weichen Gaumen; Atmung beschleunigt und vertieft; Abdomen meteoristisch aufgetrieben, Flankendämpfung durch Ascites; Leber überragt Rippenbogen um drei Querfinger, Milz bei tiefer Inspiration palpabel; Knöchelödeme. EKG: Myocardschaden; Temperatur subfebril; Thoraxaufnahme mit deutlichen Streifen und Fleckschatten, Hilusschatten prononciert und verwachsen, beidseits Pleuraerguss. Lymphatisches System: Status nach Tonsillektomie, Hals asymmetrisch, links durch derbe, plattenartige Infiltration verdickt, submandibulär links pflaumengrosse Drüsen, kleine Knoten im rechten Kieferwinkel, inguinale, axilläre und supraclaviculäre Drüsen klein und hart.

Sternalpunktat zeigt zellreiche Ausstriche. Erythropoese: normoblastär, geringe Vermehrung polychromatischer Erythroblasten, keine pathologischen Zellformen. Leukopoese: Vermehrung halbreifer und unreifer Myelocyten. Thrombocytopoese: spärliche, vorwiegend reife Megakaryocyten. Das Retikulum zeigt zahlreiche, meist isoliert liegende, z. T. auch in kleineren Verbänden vorkommende, atypische, undifferenzierte, grosse Zellformen mit polymorphem Kern. Diese Elemente gleichen bisweilen unreifen Monoocyten und besitzen hin und wieder den Charakter lymphoider Retikulum-

zellen. Auffallend ist die Polymorphie ihrer Kerne; diese zeigen meist lockere Chromatinstruktur und zuweilen mehrere Nucleolen, hie und da auch Mitosen; die Oxydasereaktion solcher Zellen ist oft stark positiv. Befund: starke Wucherung atypischer, retikulärer Zellformen. Zellbild spricht für maligne Retikulose. Linksverschiebung der Erythro- und Granulocytopoese.

Laborbefunde: BS 60/84 mm; Rest-N 31 mg %; Takata ++, Hanger ++, Thymol 0,7; Serumeisen 40 γ %; Gerinnungszeit 15 Min.; Serum-eiweiss 4,37 g %, Albumin 1,78 %, Globulin 2,59 %, Fibrinogen 256 mg %, A/G 0,69; Hb 65 %, Ery 3 Mill., Leuko 7200, Segmentk. 63,3, Stabk. 12,7, Myelo 2,7, Lympho 9,0, Mono 3,7, Reticulocyten 87 ‰, Thrombocyten 120 000.

In den folgenden Tagen Zunahme von Ascites und Meteorismus; Lungenödem; 26. 11. 51 Exitus letalis.

Autopsie (Protokollauszug, SN 1278/51): kachektische, männliche Leiche, Knöchelödeme. Hämorrhagischer Ascites (120 ml). Leber hyperplastisch (3020 g), erbsgrosse Knoten und Infiltrate auf Schnitt. Milz vergrößert (880 g), mit speckig-roten Einlagerungen. Konfluierende Knötchen in Dünndarmserosa, Hyperplasie des lymphatischen Apparates in Mucosa. Knotige Infiltrate am Zwerchfell und Douglas. Hyperplastische, mesosteniale, portale und omentale Lymphknoten; hämorrhag. Pleuraerguss bds. (je 600 ml), Hyperplasie mediastinaler Lymphknoten, pleuro-pericardiale Infiltrate. Nieren hyperplastisch (560 g) mit interstitiellen Infiltraten, paraaortale und cervicale Lymphknoten mächtig vergrößert. Stirnbeinde-fekt mit zentraler Erweichung bis zur Dura mater, feinkörnig konfluierende Knötchen an Dura und Leptomeninx.

Mikroskopische Befunde: die histologisch gleichartigen Veränderungen in allen *Lymphknoten* gestatten eine zusammenfassende Beschreibung. Kein einziger Schnitt zeigt normale Struktur; nur ilicale und portale Lymphknoten zeigen folliculäre Reste. Vollständiger Umbau des lymphadenoiden Gewebes durch diffuse, sarkomatöse, reticuläre Zellen. Gesamtaspekt erweckt mehrheitlich den Eindruck eines Reticulosarkoms, stellenweise mit Neigung zur polymorphzelligen Form (Abb. 2). Die oft mehrkernigen Elemente sind unregelmässig, bizarr; häufig zeigen sie atypische Mitosen. Auffallend ist der syncytiale Aufbau mit Konfluierung einzelner Zelleiber. In portalen Lymphknoten ausgeprägte Erythrocytophagie, trotz Entdifferenzierung und Wucherung haben Reticulumzellen Fähigkeit zur Phagocytose beibehalten. In paraaortalen Lymphknoten ist das Bild einer diffusen Reticulose vorherrschend. Andere Stellen erinnern stark an Lymphogranulomatose (Abb. 3). Die ein- oder mehrkernigen Riesenzellen weisen oft atypische Chromatinstrukturen auf. Ausser den reticulären Elementen kommen reichlich Plasmazellen vor mit Übergangsformen zu Reticulumzellen. Silberimprägnation des Reticulums zeigt ein feines Stützgerüst, in dessen Maschen gewucherte Tumorelemente kleine Zellgruppen bilden (Abb. 4);

gelegentlich wuchern auch lymphatische Zellen. In mesostenialen Lymphknoten findet sich innerhalb der retikulo-sarkomatösen Hyperplasie ein scharf begrenzter, tuberkulöser Käseherd mit Epitheloidzellen und Andeutungen typischer Langhans'scher Riesenzellen. Im Abstrich dieses nekrotischen Bezirkes reichlich säurefeste Stäbchen.

Knochenmark: Enthält ebenfalls reticulo-sarkomatöse Herde (Abb. 5); Zellen weniger polymorph, Kerne oft aufgebläht. Reichlich Megakaryocyten, hyperplastische, von retikulären Bezirken verdrängte Erythropoese.

Milz: Sarkomherde bilden gelegentlich follikelartige Formationen mit Lymphocytenansammlungen, deren Zentrum eine Arteriole beherbergt. Tumorzellen dringen infiltrativ unter das Endothel von Trabekelvenen vor. An anderer Stelle erinnern grosse Elemente, meist mit einem, gelegentlich auch mit 2 oder 3 aufgetriebenen Kernen, an Sternberg'sche Riesenzellen; Pyknosen und Mitosen sind häufig. Auffallend ist auch der Reichtum an Plasmazellen.

Leber: Retikulosarkomatöse Zellen bilden Infiltrate in nahezu allen Glissonschen Dreiecken; ausserdem finden sich Lymphocyten und massenhaft Riesenzellen (Abb. 6 und 7). In den Kapillaren liegen oft grosse, atypische Zellen.

Niere: Einzelne Glomerula sind durch retikulo-sarkomatöse Infiltrate vollkommen umschnürt. Streifenförmige Infiltrate an der Rinden-Markgrenze bestehen aus grossen, retikulären Elementen mit Kernpyknosen.

Lunge: In beiden Unterlappen retikulo-sarkomatöse Infiltration. Die Ausbreitung in den Alveolen ergibt das Bild einer sarkomatösen Pneumonie (Abb. 8).

Ileum: Peyersche Haufen in der Schleimhaut zeigen retikulo-sarkomatöse Bezirke, die Serosa hingegen eine ausgedehnte tuberkulöse Peritonitis, mit Epitheloidzellknötchen, Riesenzellen und herdförmigen Verkäsungen.

Dura mater: Epitheloidzellige verkäsende Granulationen mit Riesenzellen charakterisieren die Konglomerattuberkulose. In der *Leptomeninginx* liegt eine frische tuberkulöse Meningitis vor. Typisch ist auch das Bild einer tuberkulösen Karies des *Schädeldaches*.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Generalisierte Retothelsarkomatose, hervorgegangen aus grossfollikulärem Lymphoblastom (Brill-Symmers) mit Beteiligung nahezu aller Lymphknoten, der Milz, Leber, Nieren sowie der lymphoretikulären Strukturen im Dünndarm. Verkäsende Tuberkulose mesostenialer Lymphknoten, tuberkulöse Peritonitis, Konglomerattuberkulose des Schädels mit frischer tuberkulöser Meningitis.

Krankheitsbild, Differentialdiagnose und Diagnose

Das gL beginnt vorwiegend in cervicalen Lymphknotengruppen; grundsätzlich kommt jedoch jedes Organ mit lymphoretikulärem Gewebe als Ausgangspunkt in Frage. So sind zu verschiedenen Malen primäre Manifestationen ausserhalb Lymphknoten und Milz mitgeteilt worden (1, 7, 27, 35, 36, 55, 56, 57, 76, 86). Häufiger als bei andern Lymphoblastomen (34, 91) soll das Leiden erstmalig in abdomino-retroperitonealen Drüsen in Erscheinung treten (33, 52, 58). Mediastinale Lymphknoten sind hingegen weniger oft primär befallen. Splenomegalie kann während langer Zeit das einzige Symptom sein (12, 24, 31, 46, 59, 81, 86).

Die erkrankten Lymphknoten vergrössern sich langsam und schmerzlos; gut untereinander abgegrenzt, sind sie gegen Haut und Unterlage verschieblich. Fieber fehlt; ein unauffälliges Blutbild ist die Regel; die Blutsenkung ist nicht oder nur mässig beschleunigt. Die befallenen Lymphdrüsen können jahrelang in unveränderter Grösse bestehen bleiben. Ihre aussergewöhnliche Empfindlichkeit auf Röntgenstrahlen ist eindrucklich und kann bis zu einem gewissen Grade differentialdiagnostisch verwertet werden (19). Mehrfach sind auch spontane Remissionen beobachtet worden (17, 47, 53, 86). Auffallend ist jedoch die ausgesprochene Tendenz zum lokalen Rezidiv. Nach und nach, gelegentlich akut exazerbierend, dann wieder monatelang stationär, ergreift der Krankheitsprozess andere Lymphknoten und in 30—50 % auch die Milz (3, 14, 19, 34). Die Generalisation ist nur eine Frage der Zeit und führt zum Bild der Systemaffektion; die pathologischen Veränderungen sind im allgemeinen auf die eigentlichen lymphatischen Organe — Lymphknoten, Milz, enterales lymphatisches Gewebe, Tonsillen — beschränkt. Das gute Befinden des Kranken, trotz ausgedehnter „Drüsenschwellungen“, beeindruckt durch seine jahrelange Konstanz. Dieses symptomarme, erste Krankheitsstadium führt nur dann zu lokalen Komplikationen, wenn Grösse und Lage der befallenen Lymphknoten Kompressions- und Verdrängungserscheinungen zur Folge haben (5, 19, 33, 53, 61, 64, 86, 92).

Die Umwandlung des histologischen Bildes im zweiten Krankheitsstadium ist eine Eigentümlichkeit des gL, welche den weiteren Verlauf der Krankheit charakterisiert. Klinik und Pathologie beeindrucken jetzt durch die Zeichen der Malignität. Bereits das erste Rezidiv kann das bösartige Stadium einleiten. Die nunmehr verbackenen Lymphknoten sind derber und bilden knotige Tumoren. Unverkennbarer Rückgang der Strahlenempfindlichkeit, Verschlechterung im Allgemeinbefinden, zunehmende Anämie und steigende Blutsenkung sind Anzeichen der sarkomatösen Endphase. Diese tritt in der Regel erst nach Jahren ein, führt dann aber bei generalisierter Tumoraussaat innert Monaten zum Tode.

Die klinische Differentialdiagnose wird in erster Linie andere Erkrankungen des lymphoretikulären Systems ausschliessen müssen: Lymphocytosarkom, Retikulosarkom, Lymphogranulomatose, ferner Lymphadenosen und Myelosen. Diagnostische Schwierigkeiten können unspezifische Hyperplasien nach Intoxikationen und Infektionen sowie reaktive Lymphadenopathien bei Viruskrankheiten oder die lipo-melanotische Lymphadenitis bieten. Drüsenentzündungen bei Tuberkulose, Lues II, Tularämie oder Mononucleosis infectiosa lassen sich wohl meist ausschliessen.

Eine rein klinische Diagnose ist beim gL nicht möglich. Nur die histologische Untersuchung ist beweisend; aber auch die Bopsie hat ihre Grenzen. Die follikuläre Hyperplasie in *einem* Lymphknoten ist noch kein Beweis, dass alle Drüsen in gleicher Weise befallen sind. Andere Lymphome, ja selbst verschiedene Stellen des gleichen Lymphknotens, können bereits sarkomatöse Entartung zeigen (86, 93). Der Vorschlag, die Biopsie durch Punktion einer veränderten Drüse zu ersetzen (84), muss abgelehnt werden (14, 94). Die Zellen sind wohl plastischer, bilden aber nur einen integrierenden Bestandteil des ganzen Lymphknotens. Gerade beim gL aber ist es unumgänglich, alle Baubestandteile des erkrankten Organs im Verband zu berücksichtigen (89). Die Punktion wird infolgedessen die histologische Untersuchung nicht verdrängen; sie kann aber darüber Aufschluss geben, ob bereits andere Organe wie Leber, Milz, Knochenmark usw. befallen sind.

Pathologische Anatomie, Pathogenese und Ätiologie

Das mikroskopische Bild eines befallenen Lymphknotens ist beim gL eindrucklich. Die lymphadenoiden Follikel sind vermehrt und grotesk vergrössert. Diese umschriebene Hyperplasie ist die Folge der Proliferation von Retikulumzellen, welche heute als Hauptelement der Reaktionszentren aufgefasst werden. Eine schmale Lymphocyten-schale umsäumt die Randzone der hellen Follikelzentren. Das lymphoretikuläre Grundgewebe ist durch die riesigen „Keimzentren“ verdrängt und komprimiert; Lymphsinus sind deshalb oft nur angedeutet, retikuläre Fasern hingegen durch Verdichtung sehr deutlich (33). Trotz zahlreicher Mitosen fehlen Infiltration und Destruktion. Das im gesamten ruhige Zellbild ist am besten gekennzeichnet durch den Begriff der follikulären Retikulose (68, 70).

Der skizzierte Aspekt bringt in keiner Weise den malignen Charakter der Hyperplasie zum Ausdruck, findet sich aber meist nur im ersten Stadium der Brill-Symmers'schen Krankheit. Sehr oft zeigt nämlich der kontinuierliche Lymphocytenwall eine Unterbrechung; Retikulumzellen nehmen in unregelmässiger Anordnung die Stelle der fehlenden, lymphocytoiden Zellen ein. Die Tatsache der Berstung der Lymphocyten-schale scheint unter anderem zur Abgrenzung banaler Hyperplasien von Bedeutung (8, 94). In extremem Standpunkt wurde sie als Artefakt (34, 94) oder als Beginn der sarkomatösen Phase (86) gedeutet. Jedenfalls leitet das „Cracking off“ (34) eine schrankenlose Infiltration des lymphatischen Grundgewebes durch retikuläre Elemente ein. Die geborstenen Riesenfollikel nehmen dadurch bizarre Formen an und erwecken schliesslich den Eindruck einer wahllosen Konfluierung. Der diffusen Durchwachsung mit Retikulumzellen setzt auch die Lymphknoten-kapsel keine Grenze; die Drüsen verbacken und bilden grosse, derbe Konglomerate. An Stelle der grossfollikulären Hyperplasie imponiert nun histologisch ein unruhiger Zellbrei retikulo-lymphocytärer Natur. Die sarkomatöse Umwandlung offenbart sich in deutlichem Zellpolymorphismus; es treten mehrkernige Riesenzellen, atypische Mitosen und Kernpyknosen auf. Symmers (86) sprach dabei, rein morphologisch, von polymorphzelligem Sarkom; andere Autoren wurden dem retikulären Ursprung

der gewucherten Zellelemente mit der Bezeichnung Retikulosarkom gerecht (70, 85).

Bei der Autopsie lässt sich in der Regel ausser einer diffusen, sarkomatösen Entartung des lymphoretikulären Systems im engeren Sinne auch der Befall anderer Organe feststellen. Die Generalisierung könnte ausschliesslich auf dem Wege der histohomologen Metastasierung erfolgen, wie sie vorzugsweise beim Retothelsarkom auftritt. Für diese Annahme spricht nach Ahlström (2) die sukzessive Beteiligung der Lymphknoten an der Entartung. Die embolisierten Tumorzellen bevorzugen das lymphoretikuläre Gewebe und erwecken bei der Metastasierung den Eindruck einer ortsständigen Transformation ansässiger Zellen zu Geschwulstelementen (2). Von Albertini und Rüttner (3) halten mit anderen Autoren (39, 94) die primär multizentrische, eventuell ungleichzeitige Sarkomentstehung im Anschluss an eine systematisierte Metaplasie für die verwirklichte Art der Ausbreitung. Gegen diese Auffassung wurde der Einspruch erhoben (53), dass Organmetastasen ausserhalb des lymphoretikulären Gewebes den gleichen follikulären Bau wie Lymphknoten aufweisen (8, 34, 62, 66, 67, 98). Embolisch verschleppte Zellen sind nämlich trotz ihres bösartigen Wachstums imstande, Organstrukturen nachzuahmen. Welche Anschauung die richtige ist, bleibt noch zu entscheiden; andere lymphoretikuläre Erkrankungen bösartiger Natur sowie Leukosen werfen dieselben Fragestellungen auf.

Auch im primär erkrankten lymphatischen System bleiben gelegentlich follikuläre Residuen nachweisbar. Nach Cocchi und Meier (19) findet sich in Lymphknoten ein grossfollikulärer Aspekt in etwa 5 % der autopsisch untersuchten Fälle. Gemäss einzelner Beobachtungen wuchs und metastasierte das gL schrankenlos unter Wahrung seiner ursprünglichen morphologischen Züge (8, 20, 33, 86).

Die sarkomatöse Endphase (14), in ihren klinischen Erscheinungen nicht zu verkennen, äussert sich histopathologisch unter verschiedenen Aspekten. Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die morphologischen Unterschiede zu deuten (20, 23, 53). Eine einheitliche Anschauung konnte jedoch nicht gewonnen werden, weil über Abstammung und Entwicklungsmöglichkeiten der wuchernden Zellen divergierende Ansichten bestanden. Unbestritten sind beim gL die Tatsache der malignen Entartung der Follikelzellen und ihr eigengesetzliches Wachstum. Ob diese Zellen multipotent sind oder seit Geburt determinierte Retikulozyten bzw. Lymphocyten darstellen, war während

Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Erörterungen. Für jede der Auffassungen schien man Beweise anführen zu können. So kam es, dass bei der Brill-Symmers'schen Krankheit fünf Endstadien als möglich erachtet wurden, nämlich Retikulosarkom, Lymphogranulomatose, Lymphosarkom, polymorphzelliges Sarkom und lymphatische Leukämie. Erschwerend musste sich auswirken, dass anscheinend nicht nur „Übergänge“, sondern auch „Kombinationen“ beobachtet worden sind.

In neuester Zeit, so glaubt Bilger (14), beginnen sich nun doch Wege abzuzeichnen, die geeignet sind, eine Klarstellung der umstrittenen Fragen herbeizuführen (3, 25, 32, 82, 94). Man ist heute mehrheitlich der Ansicht, dass die Retikulumzellen das wesentliche Element der grossfollikulären Hyperplasie darstellen. Die sekundäre Phase der Entartung müsste folgerichtig stets zu einem Retikulosarkom führen. Derartige Ausgänge sind häufig beschrieben worden (3, 17, 19, 20, 23, 55, 64, 85, 96).

Ohne Zweifel ergeben Zellpolymorphie und Riesenzellen beim Retikulosarkom gelegentlich einen Befund, welcher dem Hodgkin-Sarkom ähnlich sieht (34, 42, 75). Es ist deshalb nicht erstaunlich, wenn die Lymphogranulomatose immer wieder als mögliche Form der Entartung eines gL beschrieben worden ist (20, 23, 42, 87, 93). Schon Symmers (86) hatte auf eine Verwandtschaft beider Krankheiten geschlossen, nachdem von anderer Stelle follikuläre Hyperplasien bei beginnendem Hodgkin nachgewiesen worden waren (28, 42). Er hatte deshalb auch Übergänge dieser Art erwogen, als er im Jahre 1938 über sieben grossfollikuläre Lymphadenopathien berichtete; diese maligne entarteten Fälle hatten histologische Veränderungen aufgewiesen, wie sie bei der Lymphogranulomatose bekannt sind. Zeichen von gL, polymorphzelligem Sarkom und Hodgkin im gleichen Lymphknoten bestärkten Symmers (86) überdies in der Annahme derartiger Übergänge. Heute jedoch wird diese granulomatöse RetikULOse als Endform eines gL einmütig abgelehnt (14, 34, 38, 75, 85, 94).

Anerkennt man die Existenz von Retikulumzellen mit lymphatischer Differenzierungsfähigkeit, muss auch der Übergang in Lymphosarkom als gegeben erachtet werden; in diese Richtung weisende Beobachtungen sind ebenfalls mehrfach mitgeteilt worden (5, 8, 53, 61, 68, 80, 95). Ob darunter stets das Lymphocyotosarkom verstanden worden ist, lässt sich rückblickend nicht immer entscheiden.

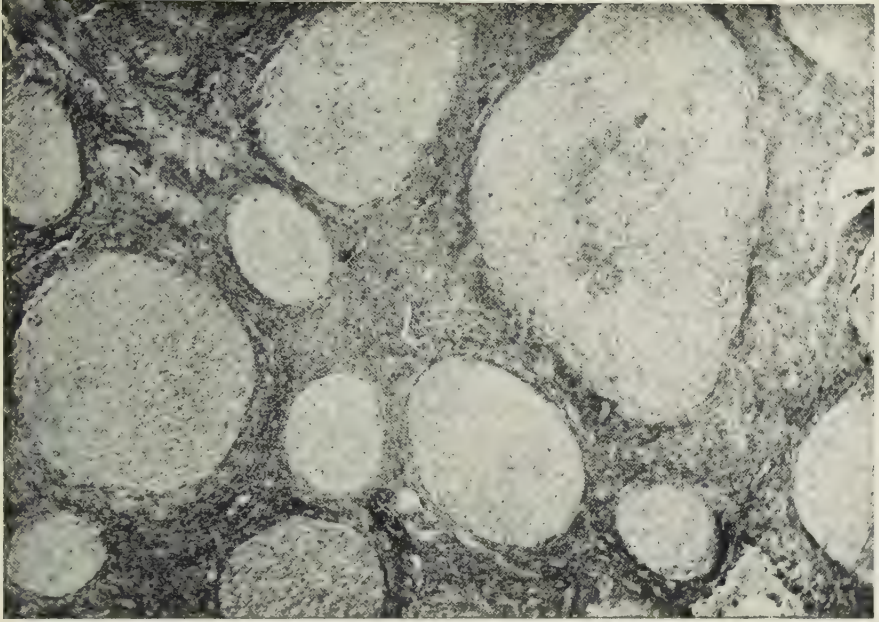


Abbildung 1

Lymphknoten am Kieferwinkel; Probeexcision, H.-E. (Vergr. 1 : 50).
 Typisches Bild des grossfolliculären Lymphoblastoms mit Riesenfollikeln.

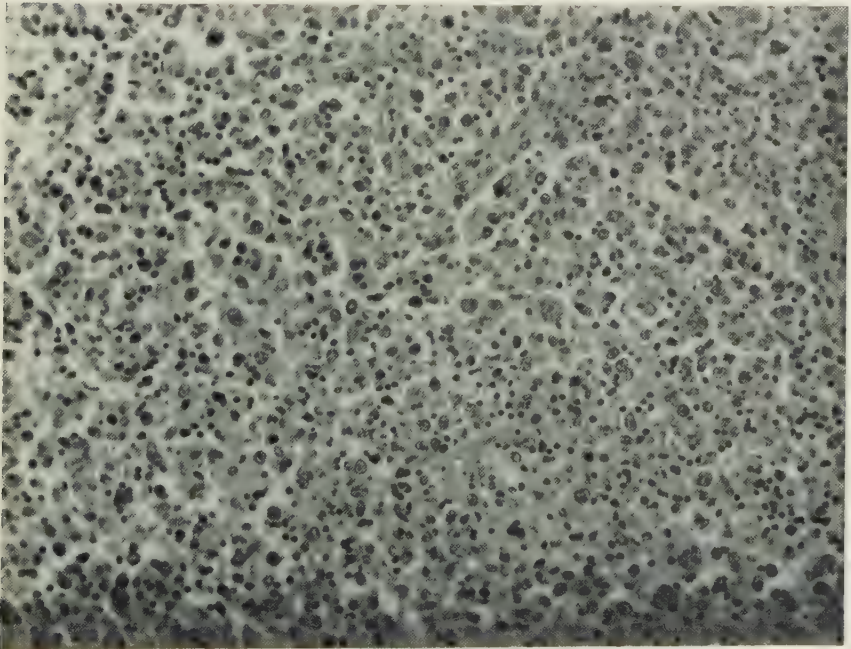


Abbildung 2

Axillarer Lymphknoten; H.-E. (Vergr. 1 : 200).
 Bild eines typischen Retothelsarkoms (polymorphzellige Form)

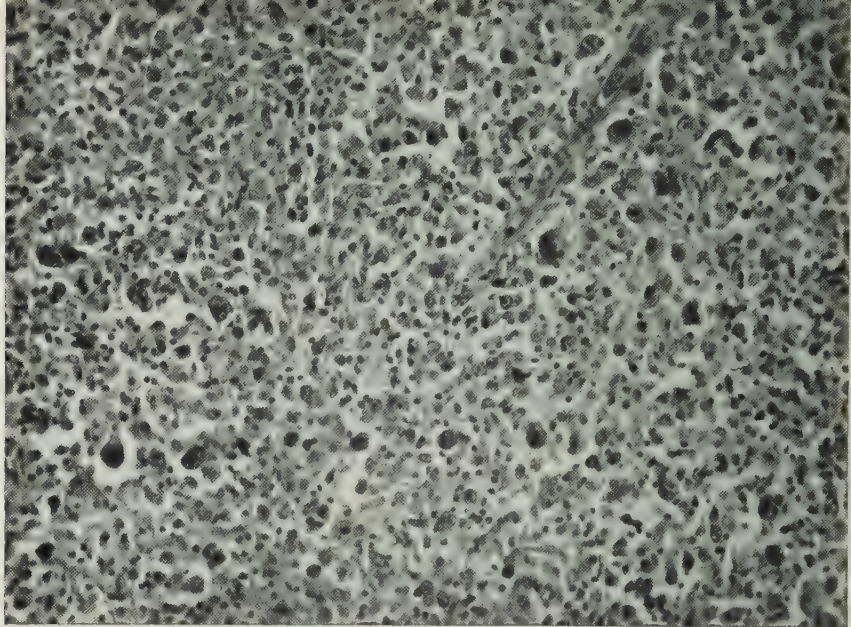


Abbildung 3
Paraaortaler Lymphknoten; H.-E. (Vergr. 1 : 200).
 Bild zahlreicher reticulärer Riesenzellen, die in ihrem Aspekt an
 Sternberg'sche Riesenzellen erinnern.

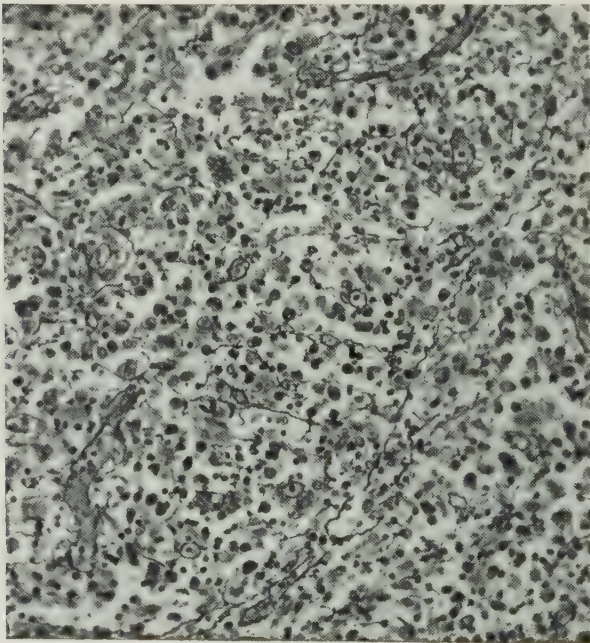


Abbildung 4
Axillarer Lymphknoten; Silberimprägnation nach Gömöri (Vergr. 1 : 200).
 Feines Stützgerüst reticulärer Fasern im Tumorgewebe.

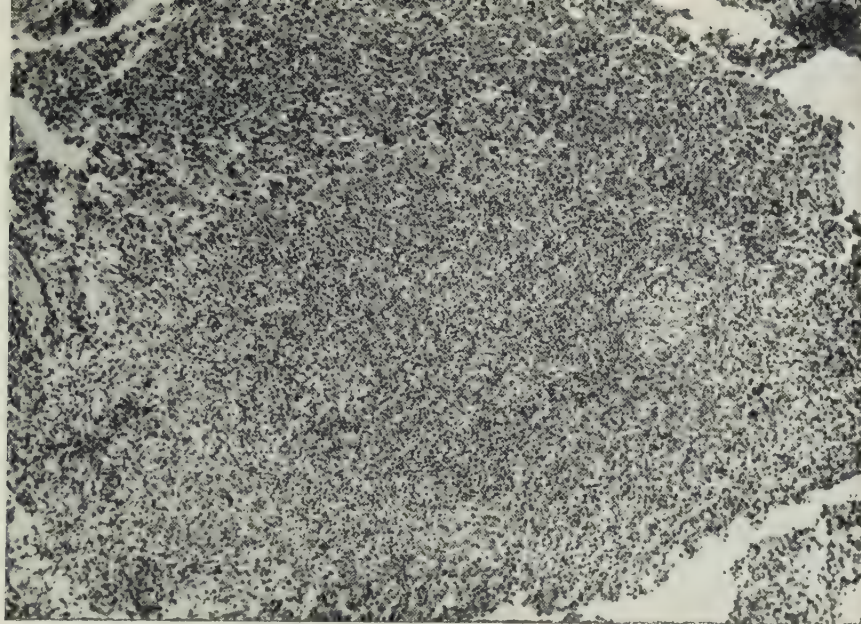


Abbildung 5
Knochenmark; H.-E. (Vergr. 1 : 100).
 Umschriebener reticulärer Herd in hyperplastischem Knochenmark.

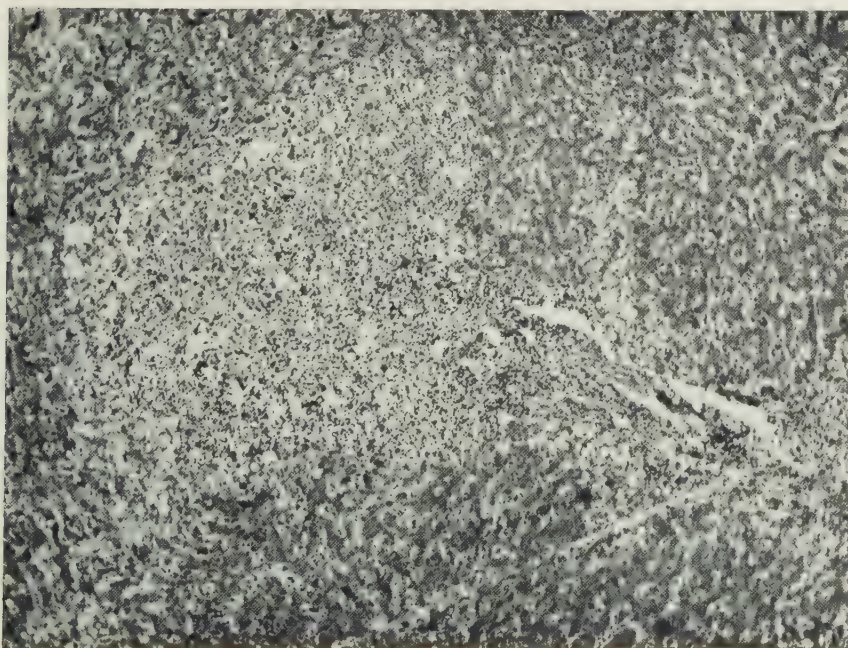


Abbildung 6
Leber; H.-E. (Vergr. 1 : 60).
 Umschriebenes reticulosarkomatöses Infiltrat mit reticulären Riesenzellen
 in einem Glisson'schen Dreieck.

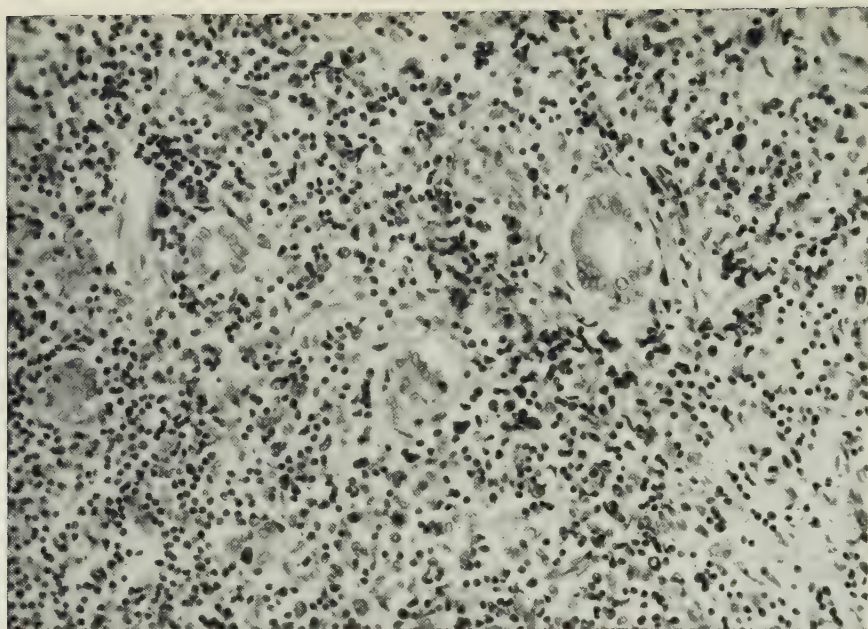


Abbildung 7
Leber; H.-E. (Vergr. 1 : 250).
 Reticulosarkomatöser Herd in völlig zerstörtem Lebergewebe mit noch
 erhaltenen Gallengängen.

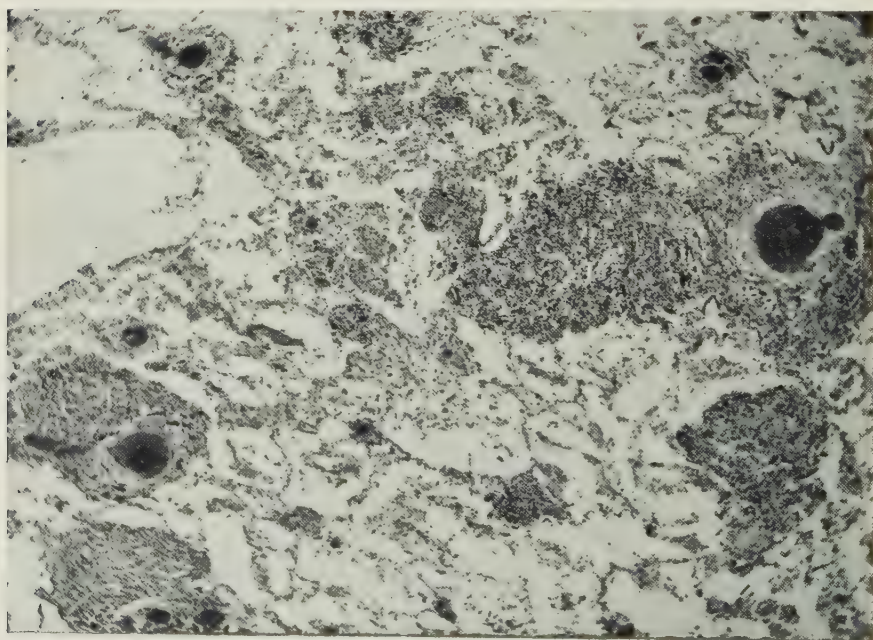


Abbildung 8
Lunge; H.-E. (Vergr. 1 : 50).
 Infiltration der Alveolen durch reticulosarkomatöse Elemente mit reichlich
 Riesenzellen.

Die Bezeichnung polymorphzelliges Sarkom sollte als Endstadium dem Retikulosarkom nicht zur Seite gestellt werden. Sie mag im Jahre 1938, trotz nachträglicher Zweifel von Albertini und Rüttner (3), bei den ersten Beschreibungen von Symmers (86) ihre Berechtigung gehabt haben. Heute darf man das polymorphzellige Sarkom wohl als Variante des Retikulosarkoms auffassen.

Die durch zahlreiche Mitteilungen (6, 9, 20, 23, 24, 43, 69, 77, 86, 93) anscheinend nachgewiesenen Beziehungen zwischen gL und lymphatischer Leukämie werfen Fragen grundsätzlicher Natur auf. Man müsste den wuchernden Retikulumzellen eine pluripotente Differenzierungsfähigkeit zuerkennen (20) und in ihnen potentiell blutfähige Elemente erblicken (41), wollte man den Übergang der Brill-Symmers'schen Krankheit in leukämische Lymphadenose als gegeben erachten; folgerichtig dürfte auch die Entwicklung einer Monocytenleukämie erwartet werden (23). Derartige Vermutungen sind aber bisher nicht bestätigt worden. Auf einen andern Punkt weist Bilger (14) hin, dass nämlich follikuläre Hyperplasien im lymphoretikulären Gewebe bei leukämischen Lymphadenosen schon lange bekannt (13, 51), wahrscheinlich aber nicht retikulärer Natur sind. Derartige Beobachtungen sind für einen Übergang auch dann nicht beweiskräftig, wenn zu einem späteren Zeitpunkt der Erkrankung das typische Blutbild nachweisbar ist. Als Endstadium eines gL muss die leukämische Lymphadenose, mindestens zur Zeit noch, abgelehnt werden (3, 14, 38, 77, 94).

Die Brill-Symmers'sche Krankheit wird heute als megafollikuläre, maligne Retikuloze charakterisiert (3, 25, 94). Diese Umschreibung entspricht dem letalen Ausgang und der Follikelvergrößerung durch Proliferation von Retikulumzellen. Sie berührt jedoch weder Ursache und Genese noch die sarkomatöse Endphase. Auch die Annahme von Büngeler und Rotter (72), dass diese Erkrankung wie andere Retikulosen eines Tages in einem ätiologisch bekannten Krankheitsbild aufgeht, wird mit dieser Bezeichnung nicht entkräftet. Bei allen Fragen der Ätiologie und Pathogenese von Retikulosen ist das zentrale Problem „Reaktion oder echte Geschwulst“. Zur Zeit werden Retikulosen mehrheitlich als Reaktionen des retikulo-histiocytären Systems (RHS) aufgefasst. Trotz unterschiedlicher, zum grossen Teil noch unbekannter Ätiologie äussern sich diese in einem morphologisch ähnlichen Bild, was Büngeler und Rotter (72) veranlasste, allen Retikulosen eine gemeinsame formale Pathogenese und Morphe zuzu-

schreiben. Die Reaktion als Folge funktioneller Stimulierung des RHS führt zu einer Hyperplasie, die systembezogen generalisiert. Dieser Anschauung entgegen steht die Auffassung von der Geschwulstnatur der Retikulosen, die aber auf morphologischem Wege nicht zu beweisen ist (72). Der Vergleich mit den Leukosen drängt sich auch hier wieder auf.

Beim gL kann, im Sinne der skizzierten, reaktiven Äusserungen des RHS, eine umschriebene Reaktion in den Sekundärfollikeln angenommen werden. Diese Formationen werden heute als Anhäufungen von Retikulumzellen mit besonderen Funktionen aufgefasst. In jedem Lymphknoten laufen dauernd pathophysiologische Vorgänge ab; eine ruhende, reaktionslose Lymphdrüse (60) gibt es im post-fetalen Leben nicht. Bildung und Zerfall von Zellen in den „Reaktionszentren“ sind koordiniert; im gesunden Lymphknoten besteht deshalb ein Gleichgewichtszustand zwischen toxischer Einwirkung und reaktiver Zellhyperplasie. Ständig einwirkende, unphysiologische Reize stören die ausgeglichene Wechselbeziehung und führen nach dem Zusammenbruch der Korrelationen zur bösartigen Entdifferenzierung der Zellen (60).

Als Ursache für die Entstehung des gL wurden immer wieder mannigfache Einflüsse chronisch-entzündlicher oder chemisch-toxischer Natur vermutet. In dieser Beziehung sei auf follikuläre Strukturen in Lymphknoten bei Carcinom und Ulcus (77), bei Lymphogranulomatose (Nekrosen!) (87, 93) und bei Rheumatismus (18, 29, 77, 86) hingewiesen, sowie an die Lokalisation der Brill-Symmers'schen Krankheit in Appendix (44, 57, 86) und Tonsillen (25) erinnert. Gullino (37) sah im Tierexperiment eine grossfollikuläre Hyperplasie in regionären Lymphknoten nach Einlagerung von Zelluloidplättchen in die Muscularis des Magens. Derartige Beobachtungen sind sicher nicht beweisend, lassen aber doch vermuten, dass infektiöse und toxische Einwirkungen tatsächlich ein gL zur Entwicklung bringen können. Primärer Befall der Halsdrüsen liegt z. B. häufig dann vor, wenn anamnestisch chronische Infektionen der oberen Luftwege und rezidivierende Anginen nachzuweisen waren (62, 63). Trautmann (92) berichtete über einen Patienten, bei dem eine Brill-Symmers'sche Krankheit mit Übergang in Retikulosarkom nach jahrzehntelangem Schlafmittelabusus aufgetreten war.

Systematisierte Hyperplasien des RHS können auch durch Stoffwechselstörungen entstehen (72). Bekannt ist beispielsweise die Be-

gleitretikuloze auf Grund eines Vit.-B₁₂-Mangels bei der perniziösen Anämie. Auch Bakterientoxine oder Viren können durch Störungen des Zellmetabolismus zu reaktiven Wucherungen des RHS führen. Derartige Beobachtungen dürfen bei der ätiologischen Erforschung des gL nicht beiseite gestellt werden. Solange aber die auslösende Ursache der Reaktion und der Realisationsfaktor für den Übergang zu eigengesetzlichem Wachstum bei der Brill-Symmers'schen Krankheit nicht bekannt sind, erfasst man das Wesen dieser Affektion wohl am besten durch die Annahme eines reaktiv entstandenen, prä Sarkomatösen Zustandes, der in jedem Fall klinisch und histologisch als Sarkom endet. Das gL ist eine maligne Krankheit; ob die Bezeichnung Neoplasma des lymphatischen Gewebes zutrifft, muss vorläufig dahin gestellt bleiben.

Die Annahme einer primären Reaktion des RHS hat ihre klinischen Konsequenzen; grundsätzlich müssten dann Reversibilität des Prozesses und Heilung erwartet werden dürfen. Spontane und therapeutisch bedingte Remissionen sind bekannt (24, 30, 53, 86, 97), waren jedoch nie von längerer Dauer. Endgültige Heilungen dürfen erst dann erwartet werden, wenn durch Klarstellung der Ätiologie eine kausale Therapie möglich wird.

Diskussion

Unsere eigene Beobachtung zeigt klinisch einen sehr typischen Verlauf. Das Auftreten der ersten Symptome in der Jugendzeit ist allerdings ungewöhnlich, denn im Durchschnitt werden Erwachsene am häufigsten im 5. und 6. Jahrzehnt befallen; entsprechende Beobachtungen stammen von Bousser und Froment (15) sowie von Ritama (67).

Der Beginn in Drüsen des Halsbereichs stellt die Regel dar; nur 25 % der umschriebenen Lymphknotenvergrößerungen sind nach Vette (94) in anderen Regionen lokalisiert. Der bei unserem Patienten jahrelang bestehende Reizhusten ist wohl auf mediastinale, Bauchbeschwerden und Durchfälle, übrigens keine seltenen Symptome beim gL (8, 67, 76), auf retroperitoneale und mesosteniale Drüsen sowie auf die befallenen lymphatischen Formationen des Darmes zurückzuführen (34, 98). Die Beteiligung der Parotis beim gL ist hin und wieder anzutreffen; Skorpil (83) sowie Rossier und Spühler (71) erwähnen eine primäre Lokalisation in der Ohrspeicheldrüse; andere Fälle beginnen mit einem Mikulicz-Syndrom (92).

Sehr kennzeichnend ist im beschriebenen Fall der protrahierte Verlauf bei gutem Allgemeinbefinden, normaler Blutsenkung und unauffälliger Hämatopoese. Rezidivierende Lymphome bei mässiger Vergrößerung von Milz und Leber führten durch Biopsie eines Lymphknotens erst dann zur Diagnose, als nach 11 Jahren ausge dehnte lymphatische Generalisation und wochenlang anhaltende Diarrhöen einsetzten. Trotz wiederholter Röntgenbestrahlungen musste zwei Jahre später der klinische Verdacht auf maligne Entartung ausgesprochen werden; die „Metastase“ in der Galea schien dies zu bestätigen.

Deutlich erkennbar ist der zweiphasige Ablauf; das erste Stadium der grossfollikulären Hyperplasie als Grundlage der Lymphknotenschwellungen und des Milztumors machte klinisch und histologisch einen gutartigen Eindruck. Im vorliegenden Fall zeigen die einzelnen Follikel zwar die Andeutung einer Ruptur; trotzdem ist bereits eingetretene Entartung nicht anzunehmen. Die Deutung derartiger Bilder für die nahe Zukunft ist deshalb recht schwer, weil morphologi-

scher Aspekt und biologisches Verhalten der Lymphknoten oft nicht übereinstimmen. Patienten mit histologisch eindeutig malignem Bild lebten noch jahrelang beschwerdefrei (20). In den meisten Fällen jedoch ist der Verlauf rasch progredient, wenn sich nach Jahren, ohne scharfe klinische Grenze, die zweite, sarkomatöse Phase anbahnt.

Der bösartige Ablauf war die Folge einer generalisierten Retikulosarkomatose. Bei der Autopsie imponierten makroskopisch die mächtige Hyperplasie der thorako-abdominalen Lymphknoten und die diffusen Infiltrationen der grossen, parenchymatösen Organe. Ein typisches Retikulosarkom liegt histologisch in Lymphknoten, Milz, Nieren und Leber vor; stellenweise mit Neigung zur polymorphzelligen Form mit Riesenzellen; gelegentlich, vor allem in der Milz, bilden die retikulosarkomatösen Herde auch follikelartige Formationen, die einzelne Trabekelvenen bis unter das Endothel infiltrieren. Eine ähnliche Beobachtung machten Holle und Storck (40). In paraaortalen und portalen Lymphknoten überwiegt das Bild einer diffusen Retikuloze. Die Zellpolymorphie und die oft mehrkernigen Riesenzellen mit Mitosen drängen gelegentlich einen Vergleich mit der Lymphogranulomatose direkt auf; eosinophile Leukocyten, granulomatöse Anordnung und Neigung zu regressiven Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit für Hodgkin typisch sind, fehlen jedoch. Die Riesenzellbildung kommt nicht nur bei Retikuloze und Retothelsarkom vor; sie findet sich, als typische Reaktion der Retikulumzellen, beispielsweise auch bei Lepra, Typhus und Tularämie (65).

Retikulosarkomatöse Herde durchsetzen auch das Knochenmark und verdrängen die hyperplastische Erythropoese. Die Sternalpunktion kurz vor dem Tod hatte bei dem Kranken eine maligne Retikuloze ergeben; zwei Jahre zuvor, im Zeitpunkt der Diagnosestellung, war das Knochenmark noch unauffällig. Charakteristische Veränderungen im Knochenmark fehlen beim gL; es sind normale Verhältnisse (50, 53, 54, 58, 86, 89) sowie Vermehrung von Lymphocyten (22, 53, 81) beschrieben worden.

Zwischen den retikulären, hyperplastischen Elementen in Lymphknoten und Milz liegen Plasmazellen in auffallend grosser Zahl. Dieser Feststellung kommt deshalb eine erhöhte Bedeutung zu, weil man in ihnen Plasmaproteinbildner vermutet hat (4). Neue Forschungsergebnisse bestätigten allerdings die früheren Anschauungen nur teilweise (72). Veränderungen des Elektrophoresebildes beim gL sind im Sinne einer Hyper- γ -Globulinämie beschrieben worden (19, 41, 71,

90); von anderer Seite wurden normale (58) oder sogar erniedrigte (48, 49, 52, 54) Eiweisswerte nachgewiesen. Bei unserem Patienten waren die γ -Globuline, in relativen Prozentzahlen ausgedrückt, gegenüber den Normalwerten um mehr als das Doppelte erhöht. Im peripheren Blut wurden keine Plasmazellen gefunden.

γ -Globuline sind Antikörper; sie werden vermutlich in gewissen Zellen der Reaktionszentren und in Plasmazellen gebildet (11, 26). Bei Erkrankungen des retikulo-histio-cytären Systems ist die physiologische Abwehrleistung gestört; der Körper wird anfälliger gegen Infektionen. Systematisierte Affektionen der RHS sind deshalb nicht selten durch Tuberkulose kompliziert; allgemein bekannt ist dies bei der Lymphogranulomatose. Die Kombination grossfollikuläres Lymphoblastom und Tuberkulose ist in der Literatur nicht oft erwähnt. Angaben über positives Sputum (45), scrofulöse Halsdrüsen (53) und Pleuritis exsudativa (3, 30) sind lediglich anamnestiche Einzelheiten. Nur Symmers (86) berichtete über einen 53jährigen Mann mit gL, welches als generalisiertes, polymorphzelliges Sarkom endete. Die Sektion ergab ausserdem nekrotische Tuberkel in mehreren Lymphknoten und in der Milz. Als Primärherd lag eine käsig-kavernöse Lungentuberkulose vor. Konglomerattuberkel und Riesenzellfollikel im gleichen Lymphknoten sah auch Terplan (88).

Die klinischen Auswirkungen des Sarkoms schienen in der vorstehenden Beobachtung unverkennbar. Histologisch jedoch war der bösartige Prozess noch nicht bewiesen, als ein halbes Jahr vor dem Exitus der Tumor in der Schädeldecke auftrat. Die naheliegende Annahme einer Metastase — ähnliche Fälle sind beschrieben (3, 19) — liess sich indessen durch die Probeexcision nicht bestätigen, und die Obduktion ergab eine verkäsende Mesenterialdrüsentuberkulose. Der periphere Herd des enteralen Primärkomplexes war, wie gewöhnlich im Darm, nicht nachweisbar. Die veränderte Reaktionslage beim sarkomatösen Befall des RHS hatte die Tuberkulose reaktiviert. Hämatogene Aussaat führte dann zur spezifischen Karies des Schädeldaches und diese zur umschriebenen Konglomerattuberkulose der Hirnhäute. Im Anschluss an die Perforation des meso-stenialen Käseherdes — eine Begünstigung durch sarkomatöse Infiltration seiner Peripherie wäre möglich — entwickelte sich eine tuberkulöse, exsudativ-verkäsende Peritonitis.

Die mesenteriale Drüsentuberkulose bestand sicher seit Jahren, die Aussaat einige Monate; trotzdem war der Kranke stets Tuber-

kulin negativ. Die Anergie ist wahrscheinlich begründet in der jahrelangen, lymphoretikulären Erkrankung. Immunologische Untersuchungen ergaben bei Patienten mit Lymphogranulomatose eine weit geringere Häufigkeit positiver Tuberkulinreaktionen als bei gesunden Menschen (73). Zunächst positiv reagierende Fälle wurden mit zunehmender Ausbreitung dieser Krankheit allmählich anergisch. Schier (78, 79) schliesst daraus auf einen Defekt in der Immunitätslage des befallenen Organismus.

Zusammenfassung

Es wird ein Fall von *Brill-Symmers'scher* Krankheit geschildert, der in seiner Art einzig und deshalb, zum mindesten in der uns zugänglichen Literatur, bis anhin nicht beschrieben ist.

Bei einem seit der frühesten Jugend an recidivierenden Lymphknotenschwellungen leidenden Jüngling wird im Alter von 20 Jahren durch Biopsie ein grossfollikuläres Lymphoblastom diagnostiziert; der Patient kommt trotz Röntgentherapie bereits zwei Jahre später zufolge der malignen Generalisierung ad exitum. Die Autopsie ergibt den zusätzlichen Befund einer frischen Miliartuberkulose. Histologisch wird in beinahe allen Lymphknoten eine Retothelsarkomatose sowie eine metastatische Infiltration von Milz, Leber, Niere, Darm und Lunge festgestellt. Die Tuberkulose weist vorwiegend exsudativ-käsigen Charakter auf und ist lokalisiert im Peritonäum, in den Hirnhäuten, im Schädeldach sowie in einem mesostenialen Lymphknoten.

Die Kombination *Brill-Symmers'sche* Krankheit — Tuberkulose wird als zufällige Koinzidenz betrachtet, allerdings mit der Einschränkung, dass ein Organismus mit generalisierter Affektion im lymphoretikulären Gewebe gegenüber Infektionen anfälliger ist.

Es werden Symptomatologie und Differentialdiagnose besprochen und alsdann die *Brill-Symmers'sche* Krankheit, deren Wesen heute als potentiell maligne follikuläre Reticulose anerkannt wird, als pathologisch-anatomische Einheit gewürdigt. Ferner werden Ätiologie und Pathogenese sowie Aspekte der malignen Entartung in Retothel- und Lymphosarkom in extenso diskutiert; der Übergang in Lymphogranulomatose wird auf Grund des histologischen Substrates abgelehnt.

Schrifttum

- (1) Adair E. u. Herrmann J. B.: Surg. 16 (1944) 836.
- (2) Ahlström C. B.: Beitr. Path. Anat. 106 (1942) 54; Acta path. Scand. 10 (1933) 241.
- (3) Albertini A. von u. Rüttner J. R.: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 10 (1947) 109; Dtsch. med. Wschr. 75 (1950) 27.
- (4) Apitz K.: Virch. Arch. 323 (1953) 312.
- (5) Baehr G.: Trans. Assoc. Amer. Physicians 47 (1932) 330; J.A.M.A. 105 (1935) 934; Trans. Assoc. Amer. Phys. 61 (1948) 201.
- (6) Baehr G. u. Klemperer P.: N. Y. State J. Med. 50 (1940) 7.
- (7) Baehr G., Klemperer P. u. Rosenthal N.: Am. J. Path. 7 (1931) 558.
- (8) Baggenstoss A. H. u. Heck F. J.: Am. J. med. Sci. 200 (1940) 17.
- (9) Baker R. D.: J.A.M.A. 88, (1927) 2035.
- (10) Becker E.: Dtsch. med. Wschr. 27 (1901) 726, 751.
- (11) Begemann H.: Klin. und experim. Beobachtungen an immunisierten Lymphknoten, Freiburg i. Br.: H. F. Schulz 1953; Dtsch. med. Wschr. 77 (1952) 436.
- (12) Bellucchi G.: Arch. „De Vecchi“ (Firenze) 16 (1951) 305.
- (13) Bezançon: Zit. n. Bilger (14).
- (14) Bilger R.: Klin. Wschr. 27 (1949) 707; Erg. inn. Med. u. Kinderheilk. N.F. 5. Bd. (1954) 642.
- (15) Bousser G. u. Froment J.: Sem. Hôp. 28 (1952) 3478.
- (16) Brill N. E., Baehr G. u. Rosenthal N.: J.A.M.A. 84 (1925) 668.
- (17) Brück C.: Nord. Med. 17 (1943) 505.
- (18) Chevallier P. u. Umdenstock R.: Sang 15 (1943) 580.
- (19) Cocchi U. u. Meier E.: Oncologia 3 (1950) 1.
- (20) Cohen S. E. u. Bergstrom V. W.: Am. J. clin. Path. 16 (1946) 22; N. Y. State J. Med. 49 (1949) 273.
- (21) Combes F. u. Bluefarb S.: Arch. dermat. a. syph. 44 (1941) 409.
- (22) Cooper T. u. Watkins Ch. W.: Blood 4 (1949) 534.
- (23) Custer R. Ph. u. Bernhard W. G.: Amer. J. Med. Sci. 216 (1948) 625.
- (24) Decker H. R. u. Little H. G.: J.A.M.A. 105 (1935) 932.
- (25) Deelmann H. T.: N.T.v.G. 92 (1948) 758, 1651; Schweiz. Z. Path. 12 (1949) 137; Nederl. Tijdschr. Geneesk. (1949) 4126; (1951) 2871; N.T.v.G. (1953) 1893.
- (26) Doerr R.: Die Immunitätsforschung I/1 u. IV/2, Springer, Wien 1947 u. 1949.
- (27) Dupperat B.: Presse méd. 65 (1950) 1149, 57 (1949) 550.
- (28) Ennema M. C.: Acta ophthalm. 13 (1935) 225.
- (29) Farreras V. P.: Zit. R. Bilger (14).
- (30) Ferrata A. u. Introzzi P.: Hematologica 14 (1933) 159.
- (31) Fischer W.: Virch. Arch. 309 (1942) 795.
- (32) Fresen O.: Strahlenther. 91 (1953) 1; Virch. Arch. 323 (1953) 312.

- (33) Gall. E. A. u. Mallory T. B.: *Am. J. Path.* **18** (1942) 381.
- (34) Gall E. A., Morrison H. R. u. Scott A. T.: *Ann. Int. Med.* **14** (1941) 2073.
- (35) Goedbloed J. u. Wijers H.: *Acta ophthalm.* **19** (1941) 28.
- (36) Grad W.: *Arch. Ohren-Nasen-Kehlkopf-Heilk.* **157** (1951) 467.
- (37) Gullino P.: *Arch. Sci. med.* **90** (1950) 370.
- (38) Heintzelmann F.: *Acta med. Scand.* **124** (1946) 359.
- (39) Held J. W. u. Chasnoff J.: *Am. J. med. Sci.* **204** (1942) 232.
- (40) Holle G. u. Storck F. W.: *Zbl. allg. Path.* **89** (1952) 408.
- (41) Horster J. A.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **198** (1951) 295.
- (42) Jackson H. u. Parker F.: *New Engl. J. Med.* **230** (1944) **1**, 231 (1944) 35, 636; *Am. J. med. Sci.* **184** (1932) 694.
- (43) Jahsman W. E.: *J.A.M.A.* **120** (1942) 1126.
- (44) Jason R. S. u. Malloy H. R.: *Amer. J. Surg.* **78** (1949) 123.
- (45) Ikeda K.: *Arch. Path.* **1** (1926) 658.
- (46) Jong de J.: *Beitr. path. Anat.* **69** (1921) 185.
- (47) Kellert E.: *Am. J. Cancer* **15** (1931) 844.
- (48) Kenney W.: *J. Bone a. Joint surg.* **27** (1945) 668.
- (49) Lawrence J. S.: *N. Y. State J. Med.* **40** (1940) 11.
- (50) Leibetseder F.: *Klin. Med.* **4** (1949) 131.
- (51) Lubarsch O.: *Path. Anat. d. Milz*, in Henke-Lubarsch: *Handbuch d. spez. pathol. Anatomie und Histologie*, Springer 1927.
- (52) Mallory T. B.: *New Engl. J. Med.* **213** (1935) 67, 217 (1937) 919, 234 (1946) 701, 238 (1948) 779.
- (53) Martini G. A. u. Wenderoth H.: *Ztschr. klin. Med.* **147** (1950) 235; *Ärztl. Wschr.* **5** (1950) 260.
- (54) Mayer D. u. Thomas H. M.: *Bull. Hopkins Hosp.* **64** (1939) 315.
- (55) Meyer O. O.: *Blood* **3** (1948) 921; *J.A.M.A.* **130** (1946) 708.
- (56) Michail D.: *Ann. d'Ocul.* **175** (1938) 565.
- (57) Morehead R. P. u. Woodruff W. E.: *Arch. Path.* **40** (1945) 51.
- (58) Müller J. H.: *Radiol. Clin.* **22** (1953) 310.
- (59) McNee J. W.: *J. Path. a. Bact.* **39** (1934) 83.
- (60) Neumann H. u. Hommer E.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **197** (1950) 530.
- (61) Nichol J. E.: *Canad. Med. Assoc. J.* **43** (1940) 151.
- (62) Novak F. J.: *Ann. otorhinolaryng.* **49** (1940) 526.
- (63) Peele J. C., Kimata H., Allen K. u. Hallaron J.: *Arch. otolaryng.* **35** (1942) 572.
- (64) Perera C. A.: *Arch. ophthalm.* **28** (1942) 522.
- (65) Randerath E.: *Virch. Arch.* **312** (1944) 165; *Frankf. Ztschr. Path.* **63** (1952) 60.
- (66) Riordan S.: zit. n. Martini und Wenderoth (53).
- (67) Ritama V.: *Ann. Med. int.* **40** (1951) 161.
- (68) Robb-Smith A. H. T.: *J. Path. a. Bact.* **47** (1938) 457; *Proc. roy. Soc. Med.* **30** (1936) 549.
- (69) Rosenthal N.: *Dreskin O. H., Vural J. L. u. Zak G. F.: Acta haematol. (Basel)* **8** (1952) 368.
- (70) Ross J. M.: *J. Path. a. Bact.* **37** (1933) 311.

- (71) Rossier P. H. u. Spühler O.: Schweiz. med. Wschr. 29 (1948) 1246
- (72) Rotter W. u. Büngeler W.: in E. Kaufmann, Lehrbuch d. spez. path. Anat., Gruyter, Berlin 1955.
- (73) Rottino A. u. Hoffmann G. T.: Am. J. med. Sci. 220 (1950) 662.
- (74) Roulet F.: Ztschr. allg. Path. u. Bakt. 10 Suppl. (1947) 88.
- (75) Rüttner J. R.: Schweiz. Ztschr. allg. Path. u. Bakt. 13 (1950) 92; 16 (1953) 1; Zur Pathol. Anatomie d. Lymphogranulomatose mit bes. Berücksichtigung ihrer nosologischen Stellung, Habilitationsschrift, Basel: S. Karger 1953.
- (76) Salm R. L.: Edinburgh. Med. J. 47 (1940) 486; Diss. Amsterdam 1939.
- (77) Saxen E.: Acta path. microbiol. scand. 26 (1949) 841.
- (78) Schier W.: New Engl. J. Med. 250 (1954) 353.
- (79) Schier W., Roth A., Ostroff G. u. Schrift M.: Amer. J. Med. 20 (1956) 94.
- (80) Schornagel H. E.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. (1952) 1254.
- (81) Sherwin B. u. Spirtes M.: Ann. surg. 111 (1940) 459.
- (82) Siegmund H.: Med. Klin. (1954) 41.
- (83) Skorpil F.: Frankf. Ztschr. Path. 56 (1942) 514.
- (84) Stahel R.: Helv. med. Acta 15 (1948) 448.
- (85) Sugarbaker E. D. u. Craver L. F.: J.A.M.A. 115 (1940) 17, 112.
- (86) Symmers D.: Arch. Path. 3 (1927) 816; 26 (1938) 603, 1092; 34 (1942) 385; 45 (1948) 73; Arch. int. Med. 74 (1944) 163; J.A.M.A. 130 (1946) 700; Brit. J. Radiol. 24 (1951) 409.
- (87) Tedeschi C. G. u. Carnicelli T. J.: Arch. Path. 45 (1948) 171.
- (88) Terplan K.: Verh. dtsch. path. Ges. 24 (1929) 65.
- (89) Tischendorf W.: Nordwestdtsh. Ges. Inn. Med. Göttingen 1949; Dtsch. med. Rundschau 3 (1949) 910; Neue med. Welt 1 (1950) 1013; Erg. inn. Med. 2 NF (1951) 183.
- (90) Törnquist R.: Zit. n. Bilger (14).
- (91) Tod M. C.: Edinburgh. Med. J. 59 (1952) 457.
- (92) Trautmann F. P.: Sammlung seltener klinischer Fälle von Brugsch Thieme 1951.
- (93) Uhlmann F. M.: Radiology 50 (1948) 147.
- (94) Vette J. P.: Diss. Amsterdam 1950.
- (95) Videback A. M. D.: Acta haematol. (Basel) 2 (1949) 201.
- (96) Werner K.: Strahlentherapie 89 (1952) 217.
- (97) Wu S. D.: Ref. Zbl. Path. 78 (1942) 311.

Gedruckt in Westdeutschland

